

**Die Abhängigkeit der Reizschwelle
des Myometrium
von Ovarialhormonen**

Dieter Zinsmeister

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555208_0108

**Die Abhängigkeit der Reizschwelle
des Myometrium
von Ovarialhormonen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dieter Zinsmeister
aus Stuttgart/Bad Cannstatt

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. med. W. BICKENBACH
Dekan: Professor Dr. phil. Dr. med. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 7.3.61



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT

E I N L E I T U N G

Die Untersuchung der Erregbarkeit von Uterusmuskulatur schwangerer und nicht schwangerer Kaninchen zeigte deutlich, dass *in vitro* die Reizschwelle des Myometrium für einen künstlichen, elektrischen Reiz nicht in allen Funktionszuständen des Organs konstant war (Woischke). Die Reizzeitspannungskurven der Uteri schwangerer Tiere lagen etwa halb so hoch, wie jene nicht schwangerer, geschlechtsreifer Tiere.

Fast alle bekannten Unterschiede zwischen dem schwangeren und nicht schwangeren Uterus, seien es Veränderungen des Endometrium, der morphologischen Strukturen des Myometrium, der mechanischen Eigenschaften des Gewebes u. a. liessen sich auf den Einfluss der Ovarialhormone zurückführen. Es erschien deshalb naheliegend, die beobachteten Unterschiede der Erregbarkeit des schwangeren und nicht schwangeren Uterus ebenfalls als eine Folge der spezifischen Hormonwirkung in der Schwangerschaft aufzufassen.

Die Antwort auf die Frage, ob tatsächlich eine Abhängigkeit der Erregbarkeit des Myometrium von dem Einfluss der Ovarialhormone besteht, kann nur im Experiment erbracht werden; dazu muss die Reizschwelle von Uteri bestimmt werden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Sicherheit unter bekannten, aber verschiedenen hormonellen Einflüssen stehen. Zu diesem Zweck vergleicht man am besten die Reizzeitspannungskurven von geschlechtsreifen Tieren und Kastraten mit und ohne Hormonsubstitution.

M E T H O D I K

Für die Ermittlung der REIZSCHWELLE eines Muskelpräparates eignet sich am besten der künstliche, elektrische Reiz. Eine Stromstärke, die bei kontinuierlichem Fluss gerade noch eine Minimalzuckung des Muskels auslöst, nennt man die RHEOBASE. Die Zeit, die ein Strom mit der Stärke der DOPPELTEN RHEOBASE fließen muss, um eine Kontraktion am Muskel auszulösen, bezeichnet man als CHRONAXIE (Kennzeit). Am deutlichsten charakterisiert man die Erregbarkeit eines Muskels durch Ermittlung der REIZZEITSPANNUNGSKURVE, einer Kurve, die durch alle Reizgrößen bestimmt wird, welche gerade noch eine Minimalzuckung hervorrufen. In diesem Diagramm erhält die Abszisse die Dimension der Zeit (t), die Ordinate die Dimension der angelegten Spannung (V). Die Kurven selbst stellen die Grenzlinie (REIZSCHWELLE) zwischen wirksamen und unwirksamen Reizen dar. Sie ermöglichen einen exakten Vergleich der Erregbarkeit von Muskelpräparaten.

Für die Untersuchungen dienten Kaninchenuteri. Wir verwandten 11 geschlechtsreife Tiere (mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3200 g), um die normalen Reizverhältnisse unseres Tiermaterials festzustellen. Sieben Kastraten sollten das Verhalten auf elektrische Reize beim Fehlen eines jeglichen Ovarial-

hormoneinflusses zeigen. Die Tiere wurden mittels einer Ovarioectomy abdominalis kastriert. Das Intervall zwischen Kastration und Experiment betrug 16 Tage.

Neunzehn substituierte Kastraten wurden entsprechend der verabfolgten Hormone in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe (I) bestand aus Kastraten, die lediglich mit Progesteron substituiert wurden; die zweite Gruppe (II) bekam nach vorausgehender Aktivierung mit Oestradiolmonobenzoat dieselbe Progesteronbehandlung, und bei einer dritten Gruppe (III) von Kastraten wurde allein der Effekt des Oestradiols studiert. Die angewandte Dosierung ist in der folgenden Aufstellung angegeben.

Gruppe	Anzahl d. Tiere	Art des Hormons	Dosis pro die	Behandlungsdauer
I	4	Progesteron in ölicher Lösung	2500 μ	10 Tage
II	6	Oestradiolmonobenzoat	5 μ	3 Tage vor und wäh- rend der Progesteron- applikation
		Progesteron je in ölicher Lösung	2500 μ	10 Tage
III	9	Oestradiolmonobenzoat in ölicher Lösung	50 μ	10 Tage

Bei der Dosierung der Oestradiolgaben hielten wir uns an Angaben von CSAPO, der zeigen konnte, dass die Aktomyosinkonzentration eines kastrierten Kaninchens nach 7-tägiger Behandlung mit 25 - 50 μ Oestradiol wieder den Normalwert vor der Kastration erreicht.

Das Versuchspräparat gewannen wir per laparotomiam. In Ringerlösung von 37°C wurde das Uterushorn sorgfältig vom Meso- und Parametrium freipräpariert und anschliessend im modifizierten MAGNUS-KEHRER-APPARAT zur Aufhängung gebracht.

In einer durch Thermostat konstant erwärmten Badeflüssigkeit (Wannen- grösse (1) 20 cm Höhe, 22 cm Breite und 22 cm Tiefe) befand sich ein mit Zu- und Abfluss versehenes Becherglas (2), das mit einer Vorratsflasche mit Ringerlösung in Verbindung stand. In dieses Becherglas konnte man ein Glasröhrchen (4) mit 2 eingeschmolzenen Platinelektroden (5) eintauchen, an welches das Muskelpräparat (3) mit seinem kaudalen Ende befestigt war. Durch dieses Glasröhrchen führte man dem Muskelpräparat auch Sauerstoff zu. Das kraniale Ende des Muskelpräparates fixierte man an einem Schreibhebel (6), der die Kontraktionen auf ein Russkymographion (7) aufschrieb.

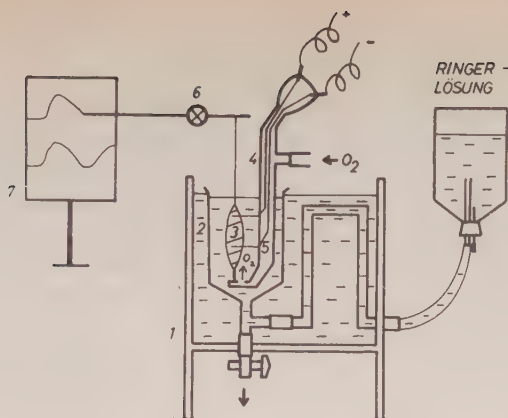


Abbildung I

Schema des MAGNUS-Kehrer-APPARATES

- 1) Wanne, 2) Becherglas, 3) Muskelpräparat, 4) Glasröhrchen, 5) Platinelektroden, 6) Schreibhebel, 7) Kymographion

Die Platinelektroden lagen dem Präparat nur an, so dass kein Verletzungspotential auftreten konnte. Sie bekamen aus einem Reizgerät Stromimpulse. Eine elektrolytische Spaltung der Salzlösung, bedingt durch den Gleichstromfluss, wurde durch den ständigen Wechsel der Nährlösung ausgeglichen, wobei gleichzeitig die Isothermie gewährleistet war.

Die Gleichstromreize lieferte ein TÖNNIS-RECHTECK-REIZGERÄT in Form von Rechteckimpulsen von 0,5 msec bis 10 sec Zeitdauer. Die höchstmögliche Spannung betrug bei einem Aussenwiderstand von 6 K Ohm maximal 250 Volt. Zwischen 0 und dem Maximalwert konnte mittels eines zehngängigen Potentiometers stufenlos jeder beliebige Wert eingestellt werden.

Das im Kehrer-Apparat aufgehängte Präparat konnte durch Einzelimpulse von variabler Dauer und Stärke gereizt werden. Folgte einem Reiz eine Kontraktion, so wurde erst dann Stärke und Dauer dieses Reizes als Kurvenpunkt in ein entsprechendes Diagramm eingetragen, wenn bei viermaligem Reiz in grösseren Zeitabständen derselbe Kontraktionseffekt am Kymographion sichtbar war. Letztere Massnahme war notwendig, um bei der wechselnden Spontanaktivität der einzelnen Präparate Fehler unwahrscheinlich zu machen.

Die einzelnen Versuchsgruppen unterschieden sich durch das makroskopische Bild ihres Genitaltraktes deutlich voneinander.

Das Corpus der geschlechtsreifen Kaninchenuteri war bleistift dick (8 mm) und etwa fingerlang (ca. 8,0 - 10,0 cm). Die Gefässe des Corpus waren deutlich sichtbar, geschlängelt und das Parametrium von Tier zu Tier verschieden stark verfettet. Die parametranen Gefässe zeigten gleichfalls einen geschlängelten Verlauf. Portio und Scheide waren blassweiss, die Portio ragte 3 - 4 mm in das Scheidengewölbe vor. Aus dem Muttermund trat meist etwas wasserklarer, leicht fadenziehender Schleim hervor. Das Endometrium war gegen das Myometrium wegen seiner helleren Farbe gut abgrenzbar.

Die Corpora der Kastraten waren im Durchmesser deutlich kleiner (5 mm) als jene der geschlechtsreifen Tiere und etwas kürzer (8,0 cm). Die Portio ragte durchschnittlich nur 1 - 2 mm in die Scheide hinein. Die Gefässzeichnung des Uterus und des fettarmen Parametrium war kaum zu erkennen und die Scheide war blassweiss.

Unter der alleinigen Progesteroneinwirkung zeigten die Uteri ein ähnliches makroskopisches Aussehen, wie die der Kastraten. Sie waren 9,0 cm lang, im Durchmesser kleiner als normal (4 mm) und zeigten, wie die Parametrien, kaum eine Gefässzeichnung. Die Portio war klein und blass und die Scheide blassweiss.

Die mit Progesteron und Oestradiol kombiniert behandelten Tiere zeigten eine durchschnittliche Uteruslänge von 4,0 cm und einen Durchmesser von 7 mm. Die Uteri waren von blassroter Farbe. Das fettreiche Parametrium wies eine mässige Gefässzeichnung auf. Die Portio war nicht aufgelockert und ragte ca. 3 - 4 mm in die Scheide vor. Diese war blass und enthielt leicht fadenziehenden Schleim.

Die Uteri der Oestradioltiere waren etwas gedrungen (Durchmesser ca. 11 mm, Länge 10,0 cm), hatten ein dunkelrotes Aussehen und waren, ebenso wie das fettreiche Parametrium, reichlich gefässinjiziert. Die Portio war leicht aufgelockert und ragte im Durchschnitt 4 mm in die Blase, reichlich Schleim enthaltende Scheide vor.

Die Reizzeitspannungskurven der geschlechtsreifen Kaninchen (Abb. II) zeigten eine relativ grosse Streuung. Vergleicht man die Reizstärken bei gleicher Reizzeit, so streuten diese Werte innerhalb eines Spannungsbereiches von 3,8 Volt. Im allgemeinen musste bei den geschlechtsreifen, unbehandelten Tieren ein Reiz, der zu einer Kontraktion führte, mindestens 30 msec dauern und andererseits die Mindeststromstärke bei kontinuierlichem Stromfluss 2 Volt betragen (Rheobase). Die Mittelwertskurve konnte in einem Spannungsbereich zwischen 3 Volt/4 sec bis 8 Volt/50 msec bestimmt werden. Die Spontanmotilität war sehr unterschiedlich, fehlte mitunter ganz.



Abbildung II

"Mittlere Reizschwelle" der Uteri aller geschlechtsreifen, nicht graviden Tiere und Streubereich dieser Gruppe. (V = Volt, t = sec)

Die durchschnittliche Kastratenkurve konnte nur aus 3 Einzelkurven ermittelt werden, da die anderen 4 Kastraten-Uteri keinerlei Reizeffekte zeigten. Die ermittelten Kurvenwerte lagen zwischen 9 Volt/4 sec und 15 Volt/200 msec (vergl. Abb. III). Eine Spontanaktivität war nicht zu beobachten.

Ganz ähnlich wie die Kastraten-Uteri verhielt sich das Myometrium der nur mit Corpus luteum-Hormon substituierten Tiere. Bei 3 Tieren liess das Myometrium selbst Reize bis zu 30 Volt unbeantwortet, nur bei einem Präparat traten Kontraktionen bei Reizen mit grosser Spannung auf. Spontane Kontraktionen konnten keine beobachtet werden. Die ermittelte Kurve verlief im Bereich von 10 Volt/5 sec bis zu 15 Volt/800 msec. Der einzig erregbare Uterus dieser Gruppe zeigte eine Reizschwelle, die im Bereich der Kastraten lag (vergl. Abb. III).

Während bei den eben besprochenen Tiergruppen die Spontanmotilität der Uteri ganz fehlte, war sie bei all den Tieren unterschiedlich gross, welche vor der Progesteronbehandlung mit Follikelhormon "aktiviert" wurden. Die Streubreite der Kurven betrug im Durchschnitt 1,6 Volt bei gleicher Reizzeit. Die mittlere Reizzeitspannungsrelation lag zwischen der der Kastraten und der geschlechtsreifer Tiere, im Streubereich der letzteren (4 Volt/5 sec und 9,5 Volt/50 msec). Ähnlich wie das makroskopische Aussehen dieser Präparate glich auch das funktio-

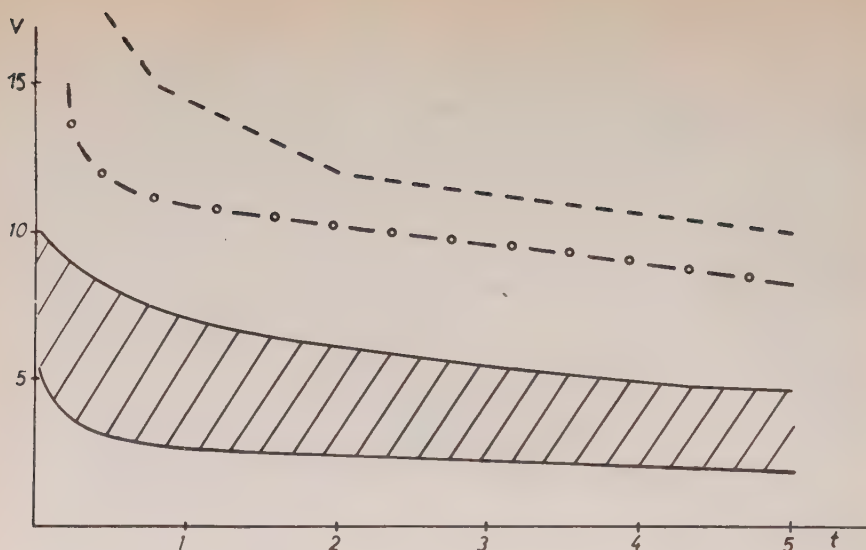


Abbildung III

Reizzeitspannungskurven von Uteri kastrierter (o - o - o) und Progesteron -substituierter Kaninchen (- - -) mit dem Streubereich geschlechtsreifer, nicht gravidier Tiere. (V = Volt, t = sec).

nelle Verhalten, besonders auch die Spontanmotilität, sehr dem der geschlechtsreifen Tiere.

Schliesslich sieht man aus der Abb. IV, dass die Erregbarkeit der Uteri der nur mit Follikelhormon behandelten Tiere fast die gleiche war, wie bei den mit Oestradiol-Progesteron kombiniert behandelten Kaninchen oder bei den geschlechtsreifen Tieren. Auffallend war bei dieser Gruppe die wiederum relativ grosse Streubreite (3,4 Volt bei gleicher Reizdauer), die der geschlechtsreifen Tiere sehr nahe kam. Die mittlere Reizzeitspannungskurve verlief in einem Bereich von 4,7 Volt/4 sec und 10 Volt/50 msec.

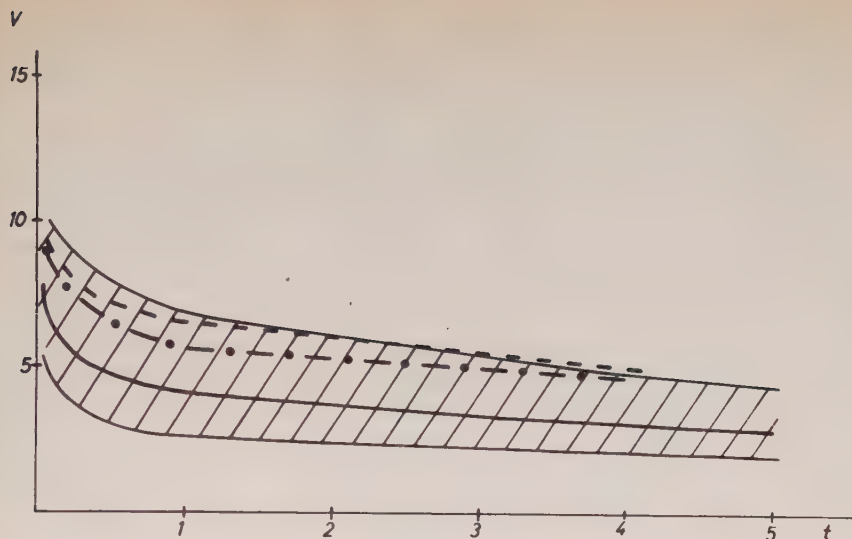


Abbildung IV

Mittlere Reizzeitspannungskurven von Uteruspräparaten der nicht graviden, reifen Tiere (—), der mit Progesteron und Oestradiol kombiniert (---) und der mit Oestradiol (-.-.-) behandelten Tiere. Sie liegen innerhalb des Streubereichs der geschlechtsreifen, nicht graviden Kaninchen. (V = Volt, t = sec).

DISKUSSION

Die durchgeführten Experimente zeigen, dass die Myometrien in den verschiedenen Versuchsgruppen eine unterschiedliche Erregbarkeit aufweisen. Man kann deutlich zwei Niveaus unterscheiden, auf welchen die gefundenen Reizschwellen liegen. Das eine Niveau bilden die Kastraten und die nur mit Progesteron substituierten Tiere mit hoher Reizschwelle, das andere bilden die geschlechtsreifen Tiere und alle anderen Substituenten (Oestradiol und Oestradiol-Progesteron behandelte Kaninchen) mit einer deutlich tiefer liegenden Reizschwelle.

In der ersten Gruppe stimmen nicht nur die Ergebnisse der Reizzeitspannungsuntersuchungen, sondern auch die völlig fehlende Spontanaktivität und das morphologische Verhalten der Uteri von Kastraten und Progesterontieren überein.

Auch in der zweiten Gruppe entsprechen sich nicht nur die elektrophysiologischen Ergebnisse, sondern bei den unbehandelten, geschlechtsreifen Tieren wie bei den Hormonsubstituenten findet man das Auftreten von Spontankontraktionen und eine grössere Streuung der einzelnen Reizzeitspannungskurven. Das makroskopische Aussehen der Uteri bei den substituierten Tieren entspricht weitgehend

dem der geschlechtsreifen, unbehandelten Kaninchen. Die "mittlere Reizschwelle" der kombiniert mit Oestradiol und Progesteron sowie der mit Oestradiol behandelten Tiere liegt an der oberen Grenze des Streubereichs der geschlechtsreifen Kaninchen.

Nach unseren Untersuchungen kann man erkennen, dass es vorwiegend eine spezifische Wirkung des Follikelhormons ist, welches eine Veränderung der Erregbarkeit im Sinne einer Steigerung bewirkt. Die kombiniert mit Oestradiol-Progesteron behandelten Kaninchen haben eine "mittlere Reizschwelle", die etwas über der der Oestradioltiere liegt. Dies kann die Folge einer gewissen Hemmung der Erregbarkeit durch das Progesteron sein. Denn auch JUNG fand bei Messungen von Aktionspotentialen bei gleichen Versuchsgruppen an Ratten einen gewissen oestrogenantagonistischen Effekt durch das Progesteron. Die Motilität und die Aktionspotentiale dieser Rattenuteri erreichten gleichfalls nicht die Werte der Oestradioltiere. Erklären könnte diese hormonabhängigen Erregbarkeitsveränderungen das Einwirken der Ovarialhormone auf das Elektrolytverhältnis intra- und extrazellulär. So fand CSAPO, dass unter Oestrogeneinfluss das intrazelluläre $K^+ : Na^+ -$ Verhältnis 5 : 3, unter Progesteroneinfluss 2 : 9 beträgt. Dies kommt aber im ersteren Fall einer Erniedrigung des Membranpotentials und damit einer Zunahme der Erregbarkeit gleich. Andererseits bewirkt das Corpus luteum - Hormon über eine Erhöhung des Membranpotentials eine Erregbarkeitsverminderung. Ob und inwieweit der nachgewiesene Oestrogeneinfluss über die myogenen Strukturen im Sinne einer besseren Erregungsausbreitung bei der Reizzeitspannungsrelation eine Rolle spielt, können diese Experimente nicht aussagen.

Aus den Experimenten geht also hervor, dass die Kastraten-Uteri durch die Oestradiol- bzw. Oestradiol-Progesteron-Substitution eine dem Uteri des reifen Tieres ähnliche Erregbarkeit zurückbekommen. Dies spricht eindeutig für die Abhängigkeit der Erregbarkeit des Myometrium von Ovarialhormonen. Das Versagen der nur mit Progesteron substituierten Kaninchen spricht nicht dagegen, sondern bestätigt die von anderen Autoren bei den verschiedensten Untersuchungen über den Effekt von Ovarialhormonen auf das Myometrium gemachten Beobachtungen, dass die Applikation von Progesteron nur dann einen Effekt hat, wenn der Muskel vorher mit Oestrogenen aktiviert worden war.

Zusammenfassung

Zur Feststellung der Reizzeitspannungskurven des Myometrium wurden weibliche geschlechtsreife, kastrierte und hormonsubstituierte Kaninchen untersucht. Es zeigte sich, dass eine Abhängigkeit der Reizschwellen von der Hormonstimulierung besteht. Auf elektrische Reizung hatten Kastraten und mit Progesteron substituierte Kaninchenuteri eine hohe Reizschwelle, mitunter ein völliges Fehlen der Erregbarkeit, während die mittleren Reizzeitspannungskurven der mit Oestradiol und der mit Oestradiol-Progesteron kombiniert behandelten Tiere im Streubereich der geschlechtsreifen lagen.

LITERATURVERZEICHNIS

- CSAPO, A.: The Mechanism of Myometrial Function and its Disorders
Erschienen in Modern Trends in Obstetrics and Gynaecology (Second Series), Butterworth & Co., London 1956
- CSAPO, A.: An Introduction to the molecular Physiology and Regulation of the Uterus.
(Rockefeller Institut for Medical Research, New York)
- CSAPO, A.: Zur Molekular-Physiologie und Regulation des Uterus
Bibl. gynaec. vol. 20, pp 27 - 28 (Karger, Basel/ New York 1959)
- HOFF, Fr. und
BAYER, R.: Ovarialhormone und Uterusmotilität.
Beilageheft zur Zeitschrift für Geburtshilfe, Bd. 144, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1956
- JUNG, H.: Über den Einfluss der Oestrogene und Gestagene auf die Aktionspotentiale und die Erregungsbildung des Uterus.
Pflügers Archiv, Bd. 263, pp 427 - 438 (1956)
- JUNG, H.: Über die Elektrophysiologie der Uterusmuskulatur.
Fortschr. d. Geburtsh. Gynaec., vol. 7, pp 4 - 14 (Karger, Basel/New York 1958)
- JUNG, H.: Die Bedeutung des Membranpotentials der Uterusmuskulatur für die Erregung und Erregbarkeit.
Bibl. gynaec. vol. pp 52 - 63 (Karger, Basel/New York, 1959)
- KAISER, R.: Über die Änderung des Oestrogen / Pregnandiol-Quotienten im Verlauf der Gravidität.
Archiv für Gynaec., 192, pp 428 - 436 (1960)
- REIN, H. und
SCHNEIDER, M.: Physiologie des Menschen.
herausgegeben v. M. Schneider, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springerverlag 1955
- THER, L.: Pharmakologische Methoden zur Auffindung von Arzneimitteln und Giften und Analyse ihrer Wirkungsweise.
Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft m.b.H., Stuttgart, 1949

WOISCHKE, H.D.:

Untersuchungen über die Reizschwelle des Myometrium
nicht schwangerer und schwangerer Kaninchen
Dissertation, München 1961

Herrn Professor Dr. med. W. BICKENBACH
möchte ich für die freundliche Übernahme
des Referates und die Überlassung des Labors
danken.

An dieser Stelle danke ich besonders Herrn
Dr. med. F. ZIMMER für das Thema und
die freundliche Unterstützung und wertvolle
Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Als einziger Sohn des kaufmännischen Angestellten Max Zinsmeister und seiner Ehefrau Berta, geb. Hübner, bin ich am 19. Juni 1936 in Bad Cannstatt geboren.

Nach vierjähriger Volksschulbildung besuchte ich 9 Jahre das Johannes Kepler-Gymnasium in Bad Cannstatt, wo ich 1955 im März das Abitur ablegte.

Mit dem Sommersemester 1955 begann ich mein vorklinisches Studium in Tübingen. Hier bestand ich im Herbst 1957 die ärztliche Vorprüfung. Die beiden ersten klinischen Semester verbrachte ich in Wien, die folgenden vier in München. Das medizinische Staatsexamen beendete ich am 18.2.61 in München.

